

Terapia antiplaquetaria después de cirugía coronaria

Fernando Guzmán M., M.D.¹
 N.J. Odom, M.B., B. Chir., FRCS²
 P.R. Behl, M.B., M.S., FRCS² y
 A. Hedley-Brown, M.B., M.S., FRCS³

RESUMEN

El tratamiento post-operatorio con drogas antiplaquetarias ha demostrado ser benéfico para prevenir la obstrucción de los injertos venosos utilizados en cirugía coronaria. Este estudio analiza 2 grupos de pacientes, uno (212) sin terapia antiplaquetaria y el otro (205) con antiplaquetarios. Se encontró una diferencia importante en la recurrencia clínica de la angina post-operatoria. Se discute la fisiopatología en la oclusión post-operatoria temprana y tardía de los injertos y el efecto de los medicamentos antiplaquetarios en la prevención de ese fenómeno.

La interposición de injertos venosos aortocoronarios para el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica es en la actualidad uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes y efectivos en el campo de la cirugía cardiotorácica. Sin embargo, la oclusión postoperatoria de los injertos constituye una de las mayores causas de morbi-mortalidad a largo plazo.

Se sabe que la obstrucción ocurrida dentro de los primeros meses post-operatorios se debe a trombosis por acción directa de las plaquetas en los sitios de trauma endotelial¹⁻³. A su vez, la obstrucción tardía se origina en un proceso crónico más complejo: la hiperplasia de la íntima⁴. En este trabajo se presenta la experiencia en el Departamento de

Cirugía Cardiotorácica del Hospital Freeman (Newcastle upon Tyne, Inglaterra) donde se observó la aparición de angina recurrente en 2 grupos de pacientes, con y sin terapia antiplaquetaria.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 2 grupos de pacientes: en el primero se incluyeron los enfermos intervenidos entre julio de 1978 y diciembre de 1980, con un total de 212 sujetos, ninguno de los cuales recibió tratamiento antiplaquetario. El segundo grupo se constituyó con 205 enfermos operados entre enero de 1981 y octubre de 1982, todos con medicación antiplaquetaria a base de dipiridamol (Persantín®): 100 mg cuatro veces al día y aspirina con cubierta entérica, 300 mg diarios. A todos los pacientes los operó el mismo grupo quirúrgico encabezado por el cirujano consultor y los instructores y residentes bajo su supervisión, para excluir las variables relacionadas con la técnica quirúrgica.

El seguimiento post-operatorio fue hasta de 4.5 años; se analizaron, entre otros datos, sexo, número de anastomosis coronarias, niveles de hemoglobina post-operatoria y presencia de angina recurrente.

RESULTADOS

Entre los 417 pacientes, 78 presentaron angina en el período de seguimiento postoperatorio. De ellos 63 formaban parte del primer grupo (sin tratamiento antiplaquetario) y 15 eran parte del segundo grupo (con tratamiento antiplaquetario). La diferencia fue estadísticamente significativa y, como se puede apreciar en la Figura 1, hay una clara diferencia en la curva antes y después de la introducción de la terapia.

1. Registrar, Cirugía cardiotorácica.
 2. Senior Registrar, Cirugía cardiotorácica.
 3. Cirujano Consultor, Cirugía cardiotorácica. Centro Regional Cardiotorácico, Freeman Hospital, High Heaton, Newcastle Upon Tyne, NE77DN, England.

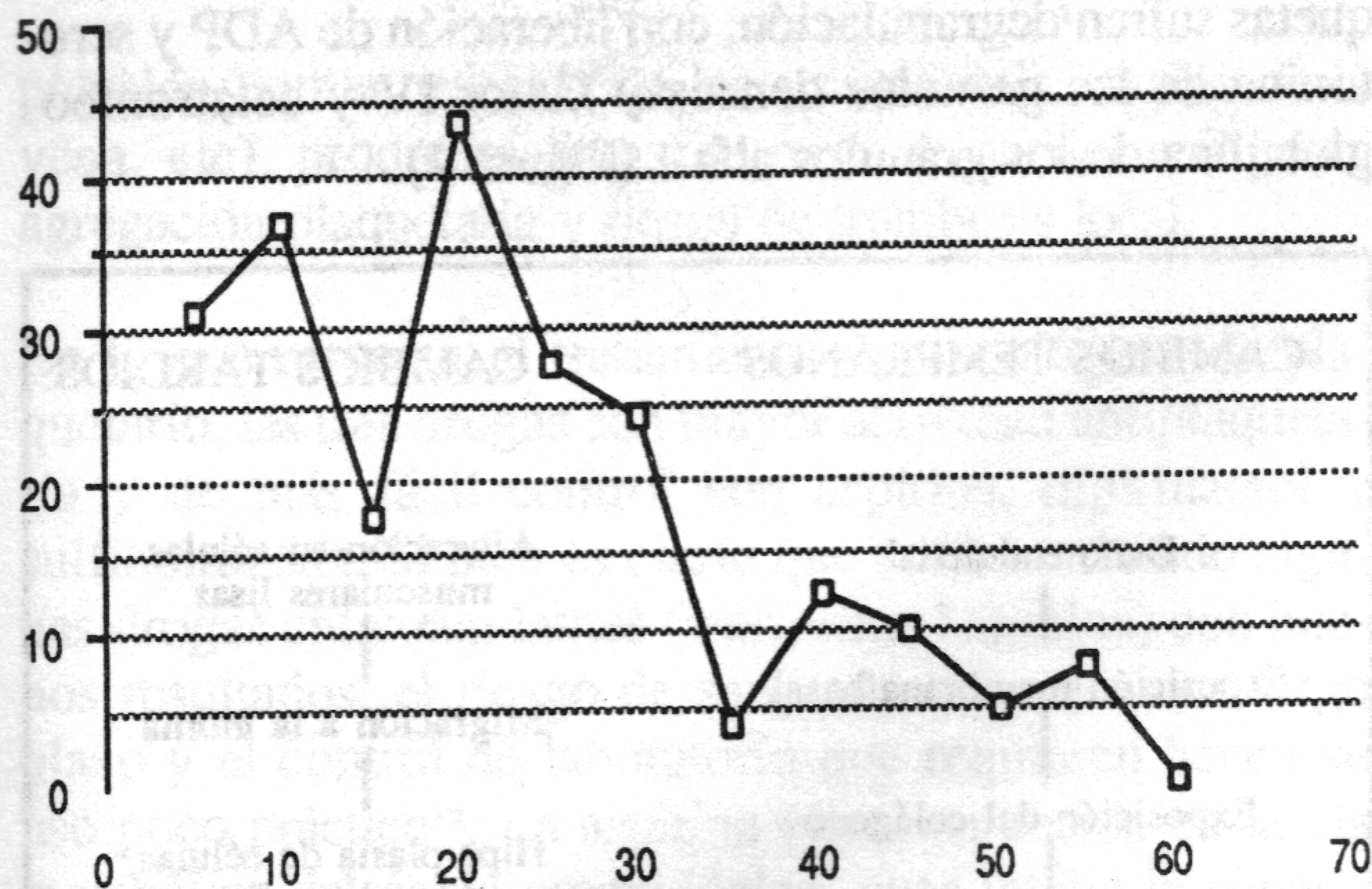


Figura 1. Diferencia en la incidencia de angina recurrente antes y después de la introducción de drogas antiplaquetarias.

De los pacientes, 85.6% eran de sexo masculino; no hubo diferencia significativa en cuanto a sexo y número de anastomosis distales (Cuadro 1).

Cuadro 1
Discriminados por Número de Anastomosis y Síntomas de 417 Pacientes de Cirugía Coronaria.

Nº anastomosis	Con angina	Sin angina	Total
1	2	18	20
2	13	48	61
3	20	73	93
4	23	102	125
5	15	67	82
6-7	5	31	36
Total	78	339	417

La relación entre angina recurrente y niveles de hemoglobina tuvo significancia estadística en el grupo sin terapia medicamentosa, en cuyo caso, cuando la hemoglobina fue mayor de 10 g/dl la incidencia de angina recurrente fue mayor (Cuadro 2 y Figura 2).

La variable "niveles de hemoglobina" perdió significancia en el momento de introducir las drogas antiplaquetarias, como se ve en la Figura 3 y el Cuadro 3.

DISCUSION

Los resultados muestran una clara diferencia desde el punto de vista del síntoma angina, entre los pacientes sometidos a tratamiento con aspirina y dipiridamol y quienes no lo recibieron. Los pacientes tratados farmacológicamente

Cuadro 2
Valores de Hemoglobina Post-operatoria en 212 Pacientes de Cirugía Coronaria sin Terapia Antiplaquetaria.

Hb (g/dl)	Con angina	Sin angina	Total
< 10	2	20	22
10-11	1	24	25
11-12	8	38	46
12-13	14	32	46
13-14	19	18	37
> 14	19	17	36
Total	63	149	212

Valores estadísticos : $\chi^2 = 53.68$ n = 6 P < 0.01
Promedio de Hb: Angina + : 13.21 +/- DS 1.39
Angina - : 11.78 +/- DS 1.68

Cuadro 3
Niveles de Hemoglobina Post-operatoria en 205 Pacientes de Cirugía Coronaria con Terapia Antiplaquetaria.

Hb (g/dl)	Con angina	Sin angina	Total
< 12	11	125	136
> 12	4	65	69
Total	15	190	205

Valores estadísticos: $\chi^2 = 0.379$ n = 2 P = 0.8-0.9
Promedio de Hb: Angina + : 11.37 +/- DS 1.48
Angina - : 11.46 +/- DS 1.41

te tuvieron una menor prevalencia de angina post-operatoria, con valores estadísticamente significativos. Las variables sexo y número de anastomosis distales no fueron determinantes en la aparición del síntoma clínico.

El síntoma angina fue suficientemente intenso como para obligar a los enfermos a consultar en el período post-operatorio. En casos de intensidad moderada se inició tratamiento con vasodilatadores coronarios. Cuando no hubo respuesta clínica o cuando el dolor se presentó en forma severa el cateterismo cardíaco señaló una correlación importante entre los hallazgos angiográficos y la sintomatología. Sin embargo, debido al hecho de no haberse practicado cateterismo en 100% de los casos, estos datos no se incluyeron en el estudio.

En varias publicaciones se ha demostrado que por lo menos 10% a 15% de los injertos aortocoronarios se ocluyen

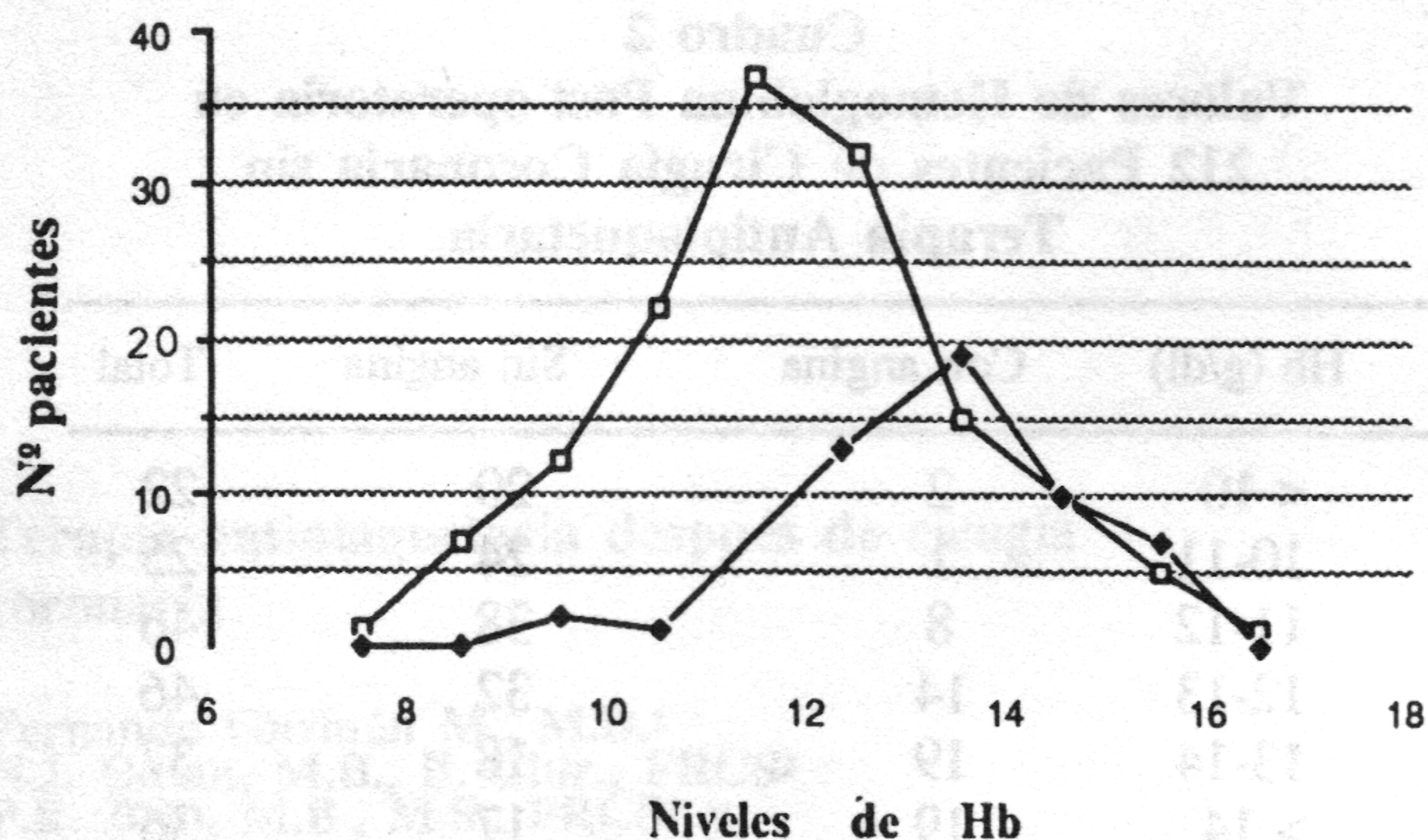


Figura 2. Niveles de hemoglobina y angina recurrente en pacientes sin drogas antiplaquetarias. En línea de puntos: pacientes con angina. En línea continua: paciente sin angina. Máxima incidencia a niveles de Hb entre 10-12 g/dl.

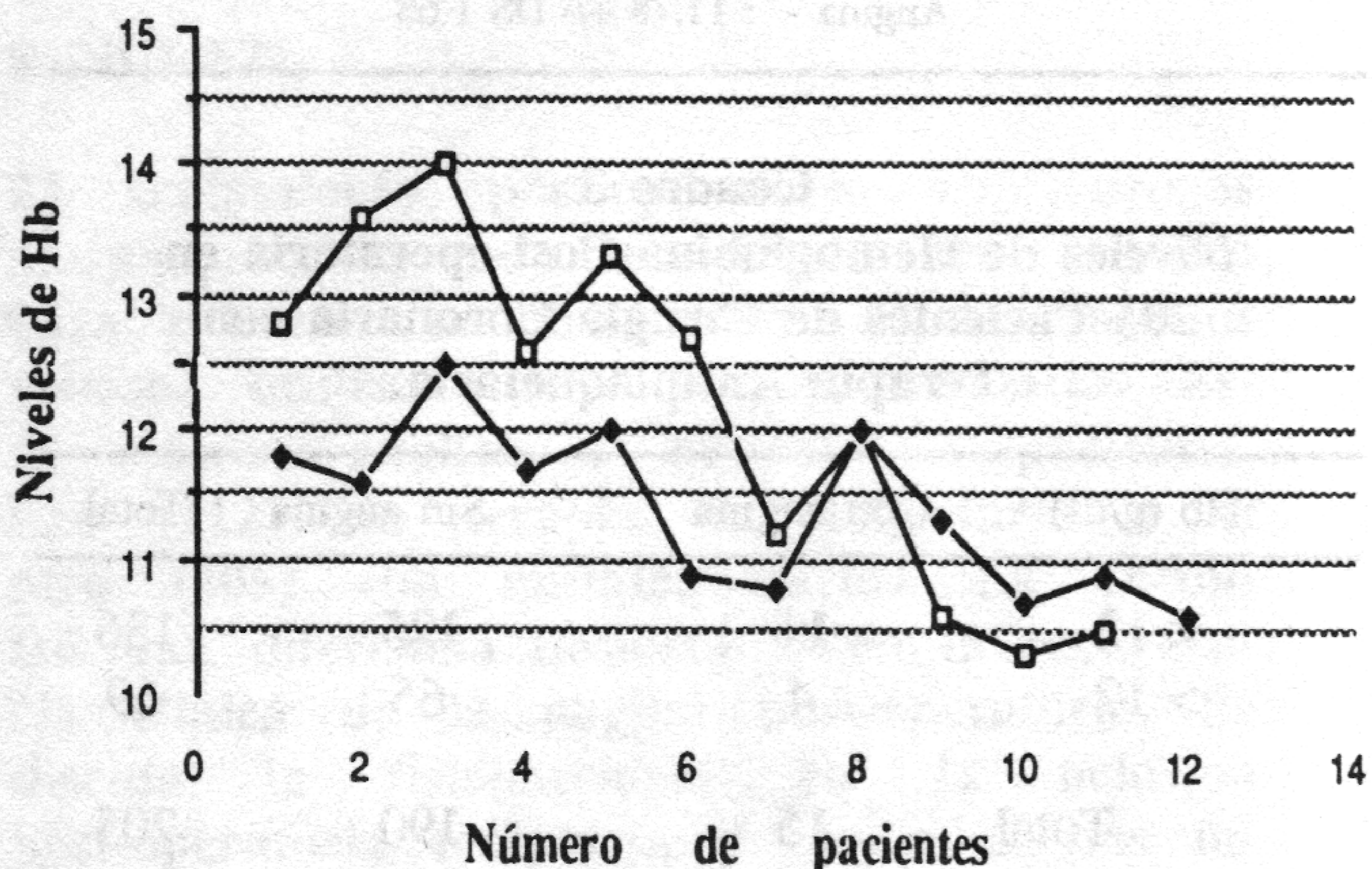


Figura 3 Diferencia en incidencia de angina recurrente antes y después de drogas antiplaquetarias..

dentro del primer mes post-operatorio y hasta 30% al cabo del primer año⁴⁻⁶. Quizás más notable es la presencia de oclusión al cabo de los 10 y 12 años, que puede llegar a 50% o más³⁻⁸.

Fuster et al.^{9,10}, han establecido 3 fases en la obstrucción de un injerto aortocoronario: 1) post-operatoria temprana (1 mes); 2) post-operatoria intermedia (1 mes a 1 año) y 3) tardía (después de 1 año). La primera se llama fase de obstrucción plaquetaria; la segunda, fase de hiperplasia en la íntima y la tercera, fase arteriosclerótica del injerto.

Las alteraciones tempranas empiezan en el momento de la cirugía, con el trauma mecánico sobre la vena que se va a tomar como injerto. En los sitios de daño endotelial se evidencian edema, hemorragia y necrosis, que ocasionan exposición de la membrana basal, con subsecuentes alteraciones bioquímicas intracelulares y alteración de la actividad fibrinolítica. A su vez, la exposición del colágeno subyacente estimula la acumulación plaquetaria. Las pla-

quetas sufren degranulación, con liberación de ADP y serotonina de los gránulos densos y factor IV y betatromboglobulina de los gránulos alfa¹¹ (Figura 4).

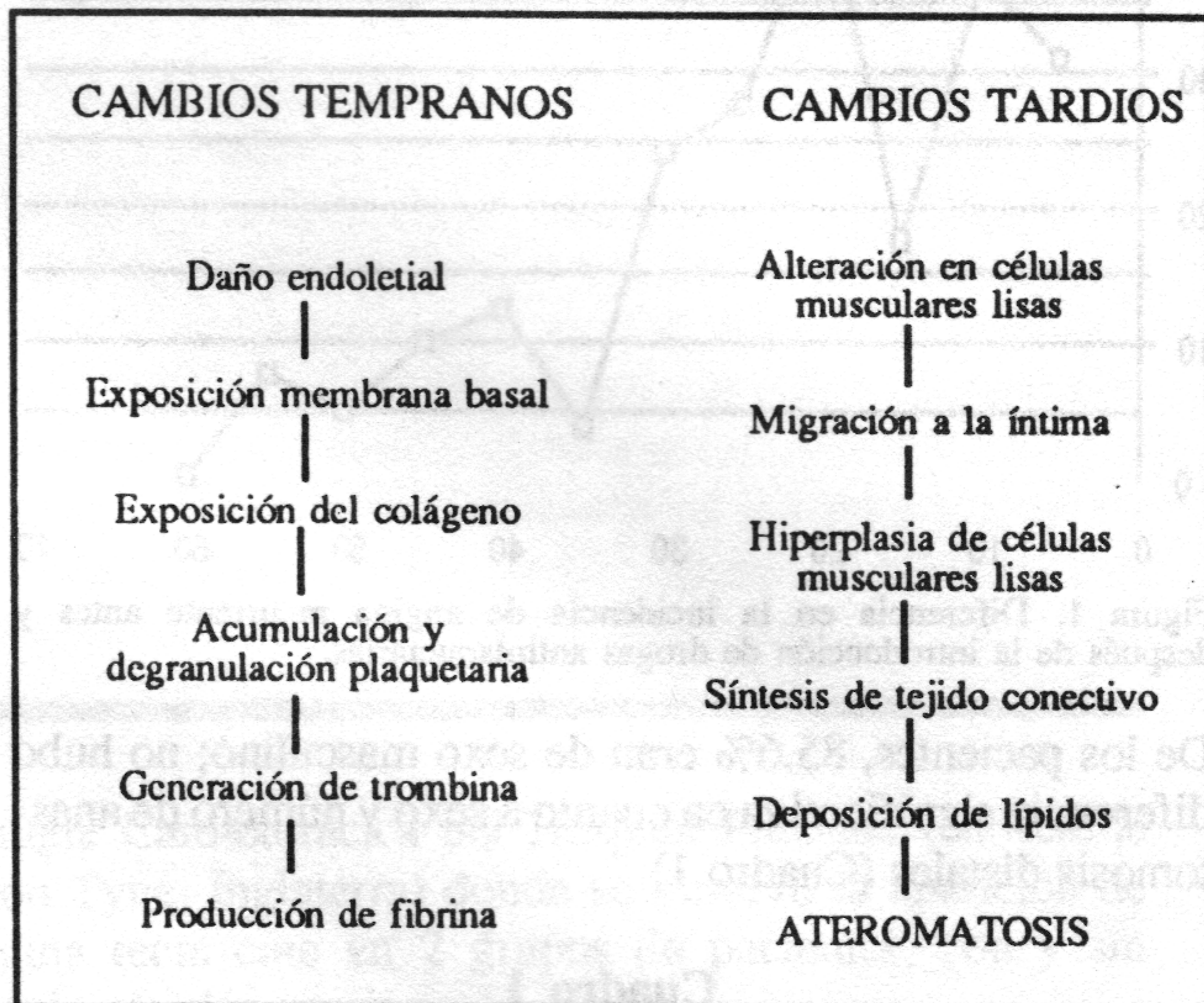


Figura 4

Todo este proceso lleva a la producción de tromboxano en la célula plaquetaria¹², que incrementa la agregación de nuevas plaquetas y estimula la vasoconstricción local. Por último se produce generación de trombina y fibrina con la ulterior trombosis del injerto¹³.

Los cambios tardíos se producen por alteración en las células musculares lisas de la pared vascular¹⁴. Estas migran hacia la íntima, donde sufren hiperplasia. Posteriormente se presenta un aumento en la síntesis de tejido conectivo, con acumulación de lípidos y ateromatosis (Figura 4).

Las plaquetas desempeñan en el segundo mecanismo un papel importante, pues su actividad es alta, sobre todo durante los primeros 4 meses postoperatorios. Una vez iniciado el proceso de hiperplasia en la íntima migran secundariamente a las áreas de trombosis, lo cual completa el proceso de obstrucción vascular. Esto se ha visto en animales de experimentación sometidos a trombocitopenia, donde hay una menor frecuencia de hiperplasia intimal¹².

Se ha demostrado que dentro del primer año post-operatorio todos los injertos sufren algún grado de hiperplasia en la íntima que reduce el diámetro interno del vaso por lo menos en 25%^{4,15}. Después de 2 años, el engrosamiento de la íntima conduce a ateromatosis del injerto físicamente indistinguible de una lesión primaria del mismo tipo¹⁶.

Por todo lo anterior, cualquier defecto en la técnica operatoria que implique trauma sobre el injerto venoso mani-

pulación brusca, tracción de las anastomosis, torsión de la vena, etc), producirá áreas de exposición del colágeno, agregación plaquetaria y riesgo de trombosis local.

En lo que respecta al tratamiento farmacológico antiplaquetario, las tres drogas con mayor actividad antiplaquetaria y de más fácil control son aspirina, dipiridamol y sulfpirazona. Si bien es cierto que se han utilizado algunas drogas anticoagulantes (warfarina, heparina) con buenos resultados, el riesgo de sangrado con su uso a largo plazo y el control de laboratorio que requieren hacen su uso poco práctico¹⁷. La aspirina ejerce su acción en la vía metabólica del ácido araquidónico, pues inhibe la síntesis de tromboxanos que, como ya se mencionó, tienen efecto trombogénico y vasoconstrictor^{18,19}. Desafortunadamente esta droga por su efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaciclina endotelial, no es de beneficio para el injerto^{20,21}. Esta acción se neutraliza con el uso simultáneo de dipiridamol, como se verá más adelante.

Se debe evitar el uso preoperatorio de aspirina debido a que produce aumento en el sangrado quirúrgico. El dipiridamol, aunque posee efecto vasodilatador, actúa principalmente al aumentar la producción de prostaciclina por el endotelio vascular²². Nótese en la Figura 5 el efecto de cada droga sobre la fisiología de las células plaquetaria y endotelial. Se ha discutido el efecto del dipiridamol sobre la prostaciclina y se postula más bien un incremento en los niveles sanguíneos de adenosina con estímulo en la actividad de la adenilciclasa, que inhibe la actividad de las plaquetas.

Se ha demostrado ampliamente la acción del dipiridamol en injertos venosos humanos y animales^{9,23}. Inclusive se puede administrar intraoperatoriamente sin aumentar el riesgo de sangrado. La sulfpirazona, droga utilizada en el tratamiento de hiperuricemia, es una alternativa a la combinación de los fármacos previos, en casos de intolerancia o contraindicación. Actúa directamente sobre las plaquetas y el vaso sanguíneo, sin haberse demostrado una acción directa sobre el metabolismo del ácido araquidónico^{24,25}.

Varios trabajos han demostrado la acción de estas drogas sobre los injertos venosos coronarios; quizás los más importantes provienen de la Clínica Mayo^{1,2,26,27} con estudios prospectivos, doble ciegos y al azar de más de 400 casos controlados con angiografía coronaria en el postoperatorio.

Existe un punto adicional importante: ¿cuándo comenzar el tratamiento? Aparentemente el máximo beneficio se obtiene cuando estas drogas se inician dentro de las primeras

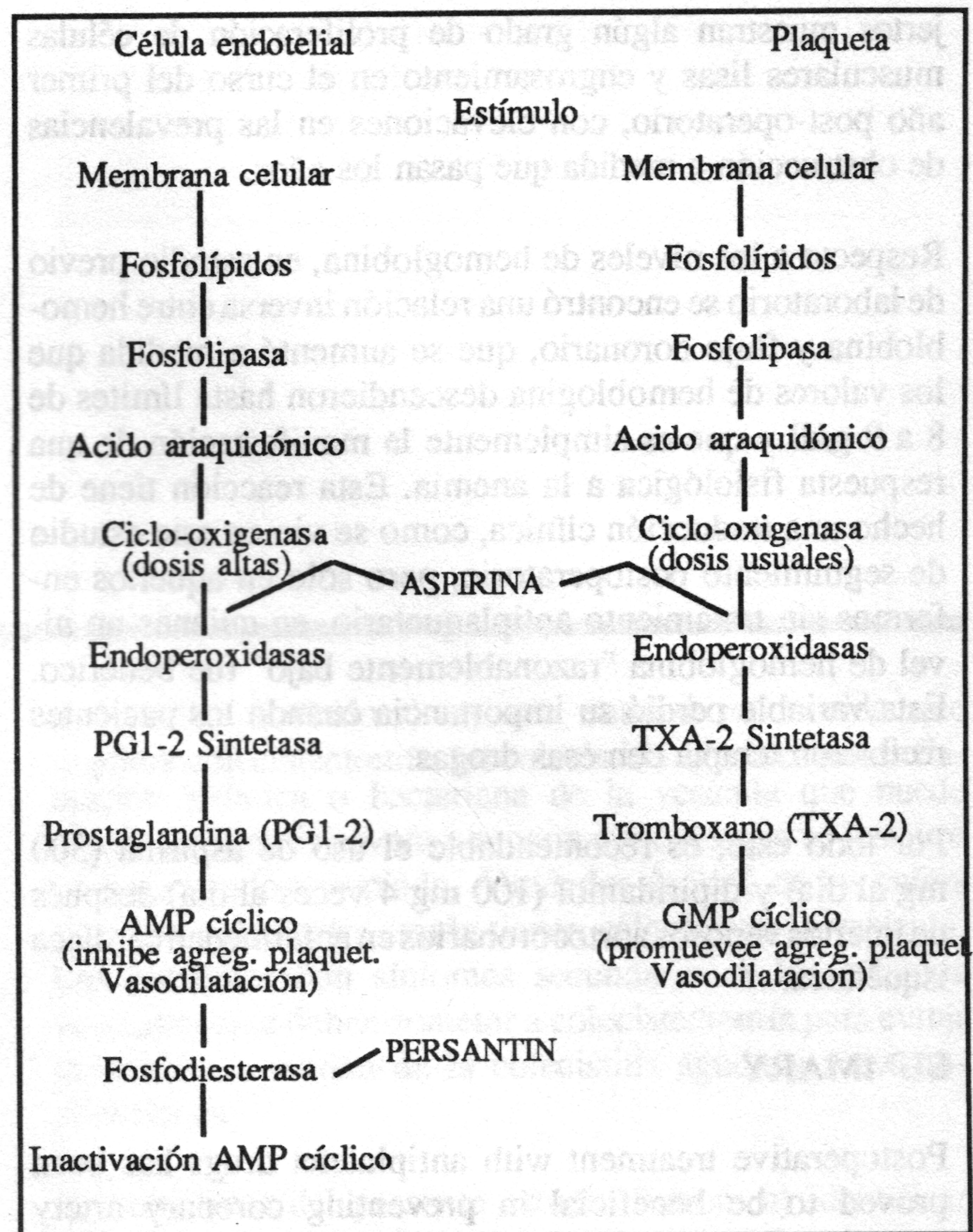


Figura 5. Mecanismos de acción de las drogas antiplaquetarias en las células endoteliales y en las plaquetas.

48 horas post-operatorias. La actividad farmacológica es máxima la primera semana y persiste durante el primer año.

En el Centro Regional Cardiorácico del Freeman Hospital, se inicia dipiridamol en el momento del ingreso del paciente al hospital, en dosis máximas hasta la premedicación anestésica, y se reinicia en el período postoperatorio inmediato. La aspirina no se administra antes de la cirugía por las razones enunciadas, pero se comienza en el post-operatorio tan pronto como el sangrado disminuye y el enfermo sea capaz de tolerar la vía oral.

Se deben mencionar los trabajos de Gershlick y colaboradores²⁸⁻³⁰, donde hay escepticismo respecto a este tipo de tratamiento, e inclusive señalan que las drogas antiplaquetarias administradas en altas dosis pueden ser perjudiciales para el injerto.

También se debe tener en cuenta que estos medicamentos no previenen por completo la agregación plaquetaria. Simplemente evitan su acumulación masiva y la trombosis temprana. Esto significa que prácticamente todos los in-

jertos muestran algún grado de proliferación de células musculares lisas y engrosamiento en el curso del primer año post-operatorio, con elevaciones en las prevalencias de obstrucción a medida que pasan los años.

Respecto a los niveles de hemoglobina, en estudio previo de laboratorio se encontró una relación inversa entre hemoglobina y flujo coronario, que se aumentó a medida que los valores de hemoglobina descendieron hasta límites de 8 a 9 g/dl y que es simplemente la manifestación de una respuesta fisiológica a la anemia. Esta reacción tiene de hecho una traducción clínica, como se vio en este estudio de seguimiento postoperatorio, pero sólo en aquellos enfermos sin tratamiento antiplaquetario, en quienes un nivel de hemoglobina "razonablemente bajo" fue benéfico. Esta variable perdió su importancia cuando los pacientes recibieron terapia con esas drogas.

Por todo esto, es recomendable el uso de aspirina (300 mg al día) y dipiridamol (100 mg 4 veces al día) después de injertos venosos aortocoronarios en enfermedad cardíaca isquémica.

SUMMARY

Postoperative treatment with antiplatelet drugs has been proved to be beneficial in preventing coronary artery bypass grafts occlusion. This paper analyzed two groups of patients: one (212) without antiplatelet therapy and another one (205) with it. It was found an important difference in the incidence of recurrence of postoperative angina. The physiopathology of early and late graft occlusion as well as the effect of antiplatelet drugs on its prevention are discussed.

REFERENCIAS

1. Chesebro, J., Clements, I., Fuster, V. *et al.* A platelet inhibitor trial in coronary artery bypass operations. Benefit of perioperative dipirydamole and aspirin therapy on early postoperative vein graft patency. *N Engl J Med*, 1982, 307: 73-78.
2. Chesebro, J., Fuster, V., Elveback, L. *et al.* Benefit effect of dipirydamole and aspirin on late vein graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med*, 1984, 310: 209-214.
3. Pantely, G., Goodnight, S., Rahimtola, S. *et al.* Failure of antiplatelet and anticoagulant therapy to improve patency of grafts after coronary artery bypass: a controlled randomized study. *N Engl J Med*, 1979, 301: 962-966.
4. Campeau, L., Enjalbert, M., L'Esperance, J. *et al.* Arteriosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at two weeks, one year, five to seven years and ten to twelve years after surgery. *Circulation*, 1983, 68 (suppl 11), 11: 1-7.
5. Fitzgibbon, G., Burton, J. & Leach, D. Coronary bypass graft fate: angiographic grading of 1400 grafts early after operation and of 1132 after one year. *Circulation*, 1978, 57: 1070-1076.
6. Grondin, C., Campeau, L., L'Esperance, J. *et al.* Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients ten years after operation. *Circulation*, 1984, 70 (suppl 11): I208-I212.

7. Bourassa, M., Campau, L., L'Esperance, J. & Grondin, C. Changes in grafts and coronary arteries after saphenous vein aortocoronary bypass surgery: results of repeat angiography. *Circulation*, 1982, 65 (suppl 11): 90-97.
8. Brooks, N., Wright, J., Sturridge, M. *et al.* Randomized placebo-controlled trial of aspirin and dipirydamole in the prevention of coronary vein graft occlusion. *Br Heart J*, 1985, 53: 201-207.
9. Fuster, V., Dewanjee, M., Kaye, M., Josa, M., Metke, M. & Chesebro, J. Noninvasive radioisotopic technique for detection of platelet deposition in coronary artery bypass grafts in dogs and its reduction with platelet inhibitors. *Circulation*, 1979, 60: 1508-1512.
10. Fuster, V. & Chesebro, J. Aortocoronary artery vein graft disease: experimental and clinical approach for the understanding of the role of platelets and platelet inhibitors. *Circulation*, 1985, 72: (suppl V): 65-70.
11. Kaplan, K., Brockman, M., Chernoff, A., Lesnick, G. & Drillings, M. Platelet alpha granule proteins: study on release and subcellular localization. *Blood*, 1979, 53: 604-618.
12. Moore, S. Responses of the arterial wall to injury. *Diabetes*, 1981, 30 (suppl 2): 8-13.
13. Wyatt, A. & Taylor, C. Vein grafts: changes in the endothelium of autogenous free vein grafts used as arterial replacement. *Br J Surg*, 1966, 53: 943-947.
14. Kern, W., Dermer, C. & Lindesmith, C. The intimal proliferation in aortocoronary saphenous vein grafts. *Am Heart J*, 1972, 84: 771-777.
15. Unni, K., Kottke, B., Titus, J., Frye, R., Wallace, R. & Brown, A. Pathologic changes in aortocoronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol*, 1974, 34: 526-532.
16. Lie, J., Lawrie, C. & Morris, C. Aortocoronary bypass saphenous vein graft atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 1977, 40: 906-914.
17. Gohlke, H., Gohlke-Barwolf, C., Sturzenhofecker, P. *et al.* Improved graft patency with oral anticoagulant therapy after aortocoronary bypass surgery: a prospective randomized study. *Circulation*, 1981, 64 (suppl 11): 22-27.
18. Korb, R. & Moncada, S. Prostacyclin and thromboxane A2 interaction in vivo. Regulation by aspirin and relationship with antithrombotic therapy. *Thromb Res*, 1978, 13: 489-493.
19. Harlan, J. & Harker, L. Haemostasis, thrombosis, and thromboembolic disorders. The role of arachidonic acid metabolites in platelet-vessel wall interaction. *Med Clin N Am*, 1981, 65: 855-880.
20. Ellis, E., Wright, K., Jones, P. *et al.* Effect of oral aspirin dose on platelet aggregation and vascular prostacyclin (PGI₂) synthesis in humans and rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1980, 2: 387-391.
21. Massotti, G., Galanti, C., Poggesi, L., Abbate, R. & Neri, G. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet*, 1979, 2: 1213-1216.
22. Moncada, S. & Korb, R. Dipirydamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*, 1978, 1: 1286-1289.
23. Dewanjee, M., Tapo, M., Josa, M., Fuster, V. & Kaye, M. Quantification of platelet retention in aortocoronary femoral vein bypass graft in dogs treated with dipirydamole and aspirin. *Circulation*, 1984, 69: 350-356.
24. Baur, H., Van Tassel, R., Pierach, C. & Gobel, F. Effect of sulphipirazole in early graft closure after myocardial revascularization. *Am J Cardiol*, 1982, 49: 420-424.
25. Cade, J., Doyle, D., Chesterman, C., Morgan, F. & Rennie, G. Platelet function in coronary artery disease. Effects of coronary surgery and sulphipirazole. *Circulation*, 1982, 66: 29-32.
26. Chesebro, J., Fuster, V. & Elveback, L. Dipirydamole and aspirin and patency of coronary bypass grafts. *N Engl J Med*, 1984, 310: 1533-1534.
27. Chesebro, J. & Fuster, V. Platelets and platelet inhibitor drugs in aortocoronary vein bypass operations. *Int J Cardiol*, 1982, 2: 511-516.
28. Gershlick, A., Syndercombe, D., Murday, A., Lewis, T. & Mills, P. Activation of platelets by autogenous vein graft is not prevented by acetylsalicylic acid and dipirydamole. *Cardiovasc Res*, 1984, 18: 391-396.
29. Gershlick, A., Syndercombe, D., Murday, A., Lewis, T. & Mills, P. Platelets function is altered by autogenous vein grafts in the early postoperative months. *Cardiovasc Res*, 1984, 18: 119-125.
30. Gershlick, A., Syndercombe, D., Murday, A., Lewis, T. & Mills, P. Adverse effect of high dose aspirin in platelet adhesion to experimental autogenous vein grafts. *Cardiovasc Res*, 1985, 19: 770-776.